

1/4

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-051616

(43)Date of publication of application : 06.03.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/70
A61K 31/70
// C07C 31/18
C07H 3/02
C07H 3/04
(A61K 31/70
A61K 31:045)

(21)Application number : 60-188507

(71)Applicant : MITSUI SEITO KK
TERUMO CORP

(22)Date of filing : 29.08.1985

(72)Inventor : YAMASHITA KAMEJIRO
KAWAI KOICHI
SUZUKI KAZUMASA

(54) GLUCIDE TRANSFUSION AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: A glucide transfusion agent, obtained by incorporating palatinose with a specific saccharide or sugaralcohol and suitable for treating hypoglycemia, etc.

CONSTITUTION: A glucide transfusion agent obtained by incorporating palatinose with at least one saccharide or sugaralcohol selected from monosaccharides, e.g. glucose or fructose, disaccharides, e.g. maltose, and monosugaralcohol, e.g. sorbitol or xylitol at 7:3W9:1 weight ratio of the saccharide to the sugaralcohol and dissolving the resultant mixture in distilled water for injection to a given concentration, filtering the formed solution through a membranefilter to remove undissolved materials, filling the filtrate in a specified container and sterilizing the filled solution while heating.

EFFECT: The osmotic pressure of the palatinose is 1/2 of that of the monosaccharide and the palatinose can be used in a concentration of twice that of the monosaccharide. The palatinose is hydrolyzed into glucose and fructose in the tissue, absorbed and utilized when parenterally administered and both can be simultaneously supplied.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's]

1/4

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-51616

⑤ Int. Cl.

A 61 K 31/70

識別記号

ADD
ADP

庁内整理番号

7252-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)3月6日

// C 07 C 31/18
C 07 H 3/02
3/04
(A 61 K 31/70
31:045)

7330-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 糖質輸液剤

⑮ 特 願 昭60-188507

⑯ 出 願 昭60(1985)8月29日

⑰ 発 明 者 山 下 亀 次 郎 三鷹市上連雀7丁目1番20号
⑱ 発 明 者 川 井 紘 一 茨城県新治郡桜村並木3丁目22番14号
⑲ 発 明 者 鈴 木 一 正 綾瀬市深谷1327
⑳ 出 願 人 三井製糖株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目6番地
㉑ 出 願 人 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
㉒ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

明 細 書

1 項 に 記 載 の 糖 質 輸 液 剤。

1. 発明の名称 糖質輸液剤

3. 発明の詳細な説明

2. 特許請求の範囲

1. 発明の背景

- 1) パラチノースに単糖類、二糖類および単糖アルコールの中から選択された少なくとも一つの糖または糖アルコールを配合してなる糖質輸液剤。
- 2) 単糖類はグルコースまたはフルクトースである特許請求の範囲第1項記載の糖質輸液剤。
- 3) 二糖類はマルトースである特許請求の範囲第1項記載の糖質輸液剤。
- 4) 単糖アルコールはソルビトールまたはキシリトールである特許請求の範囲第1項記載の糖質輸液剤。
- 5) パラチノースと糖または糖アルコールとの比が7:3ないし9:1(重量比)である特許請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか

〔技術分野〕

本発明は新規な糖質輸液剤に関する。さらに詳しくは本発明はパラチノースに特定の糖または糖アルコールを配合してなる糖質輸液剤に関するものである。

本発明の糖質輸液剤は、人体に投与された際糖質の尿中への排泄率が低いので低血糖症等の治療に好適に使用される。

〔先行技術およびその問題点〕

糖質輸液剤は従来グルコース、フルクトース、マルトース、ソルビトール、キシリトール等を糖質として使用して調製されている。これらの糖質は毒性もなく体内で有効に利用されるので水分補給、熱量補給、低血糖症等の治療剤とし

FP03-0305
-00W0-XX
04.3.-2
SEARCH REPORT

て優れている。

ところがグルコース、フルクトース、ソルビトール、キシリトール等の単糖類はマルトースのような二糖類に比較して約2倍も浸透圧を上昇させるので投与速度および投与濃度が制約される。またグルコースは現在最も広く用いられているが、高血糖を惹起するおそれがあるため糖尿病患者の投与には慎重を要する。マルトースは単糖類の2倍の濃度または速度で投与できる利点を有するが尿中への排泄率がグルコースより高いので通常の速度で投与しても尿中への排泄率が相当に大きく、また浸透圧利尿により多尿をきたし腎への負担が大きい。

これらの欠点を改善するものとして近年糖質としてパラチノースを使用する糖質輸液剤が提案されている（特開昭59-219232号および同60-1121号）。パラチノースはグルコース

への排泄が抑制された糖質輸液剤を提供することにある。

II. 発明の具体的説明

本発明の糖質輸液剤はパラチノースに単糖類、二糖類および単糖アルコールの中から選択された少なくとも一つの糖または糖アルコールを配合してなる。

本発明で使用されるパラチノースは天然に蜂蜜や甘しよに含まれており、グルコースとフルクトースが $\alpha-1,6$ 結合した二糖類である。工業的には、例えば固定化 α -グルコシルトランスフェラーゼを用いてシュークロスから製造される（特公昭58-36959号）。

パラチノースに添加される単糖類、二糖類および単糖アルコールには特に制限はないが、単糖類としてグルコースまたはフルクトース、二糖類としてマルトース、単糖アルコールとして

とフルクトースが結合した二糖類であるので単糖類に比較して浸透圧の上昇は少ない。さらに体内で分解されてグルコースとフルクトースを生じるので栄養学的にバランスがよく、またマルトースに比較して分解速度が遅いのでカロリーが持続する。パラチノースはこのように糖質輸液剤として多くの利点を有しているがマルトースと同程度に尿中への排泄率が高いという欠点を有している。

III. 発明の目的

本発明者等は上記の欠点を改善すべく鋭意研究した結果、パラチノースに特定の糖または糖アルコールを配合すると意外にも単独投与の場合に比べてパラチノースの尿中への排泄が著しく減少することを見出した。本発明はこの新しい知見に基づいて完成されたものである。

従つて本発明の目的は、パラチノースの尿中

ソルビトールまたはキシリトールが好適に使用される。またパラチノースと糖または糖アルコールとの配合比は臨界的ではないが7:3ないし9:1（重量比）の範囲が好ましい。糖質輸液剤は通常血液と等張に調製される。等張の糖濃度は単糖類は約5 w/v%、二糖類は10 w/v%であるので配合される糖の種類、配合比によつて適宜濃度が決定される。

本発明の糖質輸液剤の調製には格別の装置もしくは技術は必要なく、常法に従つて容易に調製することができる。例えば発熱性物質の含まれていない精製パラチノースと上記糖または糖アルコールとを7:3~9:1（重量比）になるように混合し、注射用蒸留水に溶解して所定の濃度に調製する。ついでこの溶液をメンブレンフィルターで濾過して不溶解物を除去し、所定の容器に充填したのちに加熱滅菌する。

本発明の糖質輸液剤は市販の点滴装置を用いて経静脈的に投与される。この場合の投与量は、患者の状態および使用目的に応じて適宜決定される。

パラチノースの浸透圧は単糖類の $\frac{1}{2}$ であり単糖類の約2倍の濃度で使用できる。またパラチノースは非経口的に投与された場合に組織中でグルコースとフルクトースに加水分解されて吸収利用されるので、グルコースおよびフルクトースを同時に供給することができる。パラチノース投与による血糖値の上昇はマルトースに比較して緩やかで持続的であり、グルコース程インスリンに左右されないため耐糖能の低下している患者に対する輸液剤の原料として優れている。パラチノースは細菌による変異原性試験の結果、変異原性を有さず、ラットによる急性毒性試験の結果経口投与でLD₅₀は32000mg/kg

以上であつた。慢性毒性に関しては、1500、3000および4500mg/kgの各用量をラットに強制経口投与した結果検体投与に起因すると考えられる中毒症状および体重、摂餌量、飲水量、尿量の著しい変化は認められなかつた。

本発明において、パラチノースに配合される上記糖および糖アルコールの安全性については既に多くの研究がなされており使用上全く問題はない。

次に実施例および試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

発熱性物質を除去した結晶パラチノース（純度99.9%以上）5.49kgと結晶フルクトース231kgを注射用蒸留水100Lに攪拌下、均一に溶解する。

ついで、この溶液をメンブレンフィルターで

通過して不溶解物質を除去したのち容量20Lの容器に分注し密栓する。この液を110℃、30分間滅菌し、7.8% (w/v) の糖質輸液剤が得られる。この輸液剤のパラチノースとフルクトースの配合比率は7:3（重量比）である。

実施例 2

パラチノース6.64kgとフルクトース1.66kgを用い、上記実施例1と同様に調製すると8.3% (w/v) の糖質輸液剤が得られる。この輸液剤のパラチノースとフルクトースの配合比率は8:2（重量比）である。

実施例 3

パラチノース8.56kgとフルクトース0.95kgを用いて上記実施例1と同様に調製すると、9.5% (w/v) の糖質輸液剤が得られる。この輸液剤のパラチノースとフルクトースの配合比率は9:1（重量比）である。

上記実施例においてフルクトースの代りにソルビトールまたはキシリトールを使用する以外は上記と同様に操作して9.5% (w/v) の糖質輸液剤が得られる。

実施例 4

パラチノース7kgとマルトース3kgを用いて上記実施例1と同様に調製すると、10% (w/v) の糖質輸液剤が得られる。この輸液剤のパラチノースとマルトースの配合比率は7:3（重量比）である。

実施例 5

パラチノース8kgとマルトース2kgを用い、上記実施例1と同様に調製すると、10% (w/v) の糖質輸液剤が得られる。この輸液剤のパラチノースとマルトースの配合比率は8:2（重量比）である。

実施例 6

パラチノース 9 kg とマルトース 1 kg を用い、上記実施例 1 と同様に調製すると、10% (w/v) の糖質輸液剤が得られる。この輸液剤のパラチノースとマルトースの配合比率は 9 : 1 (重量比) である。

試験例

本発明の糖質輸液剤および対照輸液剤をイヌに投与し、尿中への糖の排泄率を求めた。

即ち、本発明の糖質輸液剤および対照輸液剤を一晩絶食させた正常雄性雑犬 (体重 15~20 kg、5~7 匹/グループ) に下肢静脈から所定の注入速度で 90 分間を要して点滴注入した。注入開始から 30 分間隔で 120 分間、プラスチックカテーテルを膀胱に挿入して採尿し、尿中の全糖質量を測定した。測定はグルコースはグルコースオキシダーゼ法、その他の糖はアセトニトリル : 水 (82 : 18) を溶媒として HPLC 法により

パラチノースはマルトースと同様二糖類であるので浸透圧の上昇が少ない利点を有する。またマルトースが分解してグルコースのみを生じるのに対してパラチノースはグルコースとフルクトースを生じるので栄養学的にバランスがよくグルコースの血中濃度が急激に上昇することもない。さらにマルトースに比較して分解速度が遅いのでカロリーが持続する。

本発明によればさらにパラチノースの尿中への排泄率が著しく抑制された糖質輸液剤が提供される。

パラチノースは他の糖に比較して尿中への排泄率が高く、損失が大きい欠点を有するが、本発明の輸液剤においてはパラチノースに特定の糖または糖アルコールが配合された結果尿中への排泄率が抑制され、パラチノース輸液剤の欠点が改善されている。

行なつた。注入した全糖質重量に対する尿中の全糖質重量を算出した。結果を第 1 図ないし第 3 図にグラフで示す。

各グラフにおいて対照輸液剤 (パラチノースのみを含有する輸液剤) に比較して本発明の輸液剤 (パラチノースに糖または糖アルコールを配合した輸液剤) の尿中排泄率が相当低くなっていることが明らかである。

第 1 図ないし第 3 図は、それぞれパラチノースにグルコース、ソルビトールまたはマルトースを配合した場合の輸液剤の結果を示しているが、フルクトースまたはキシリトールを配合した場合の輸液剤についても同様の結果が得られた。

N. 発明の具体的作用効果

本発明によれば、糖質輸液剤として多くの利点を有するパラチノース輸液剤が提供される。

4. 図面の簡単な説明

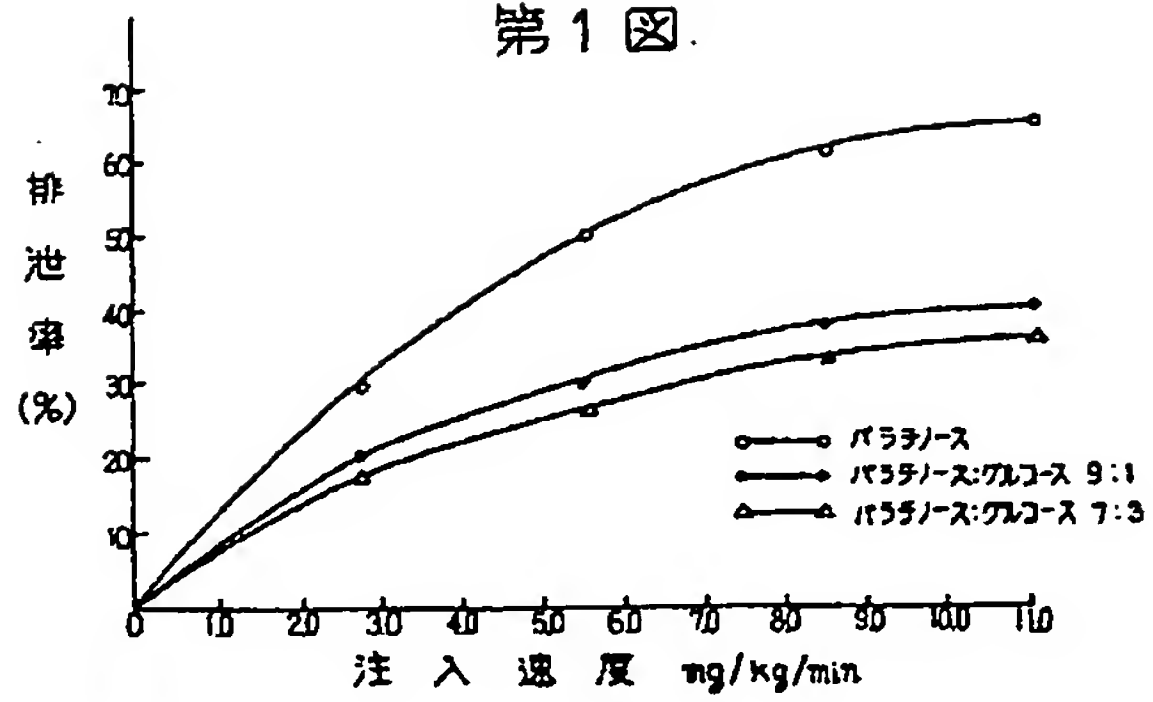
第 1 図、第 2 図および第 3 図はそれぞれ本発明糖質輸液剤および対照糖質輸液剤の尿中への排泄率を示す。

特許出願人 三井製糖株式会社

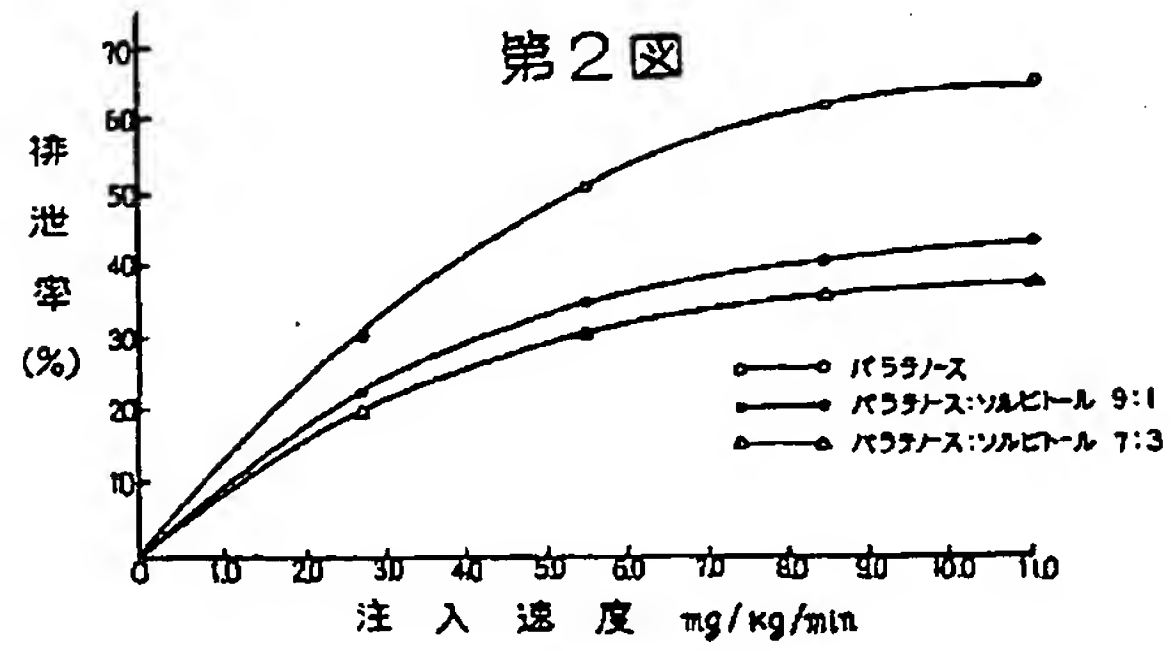
代理人 弁護士 高木 千 嘉

外 2 名

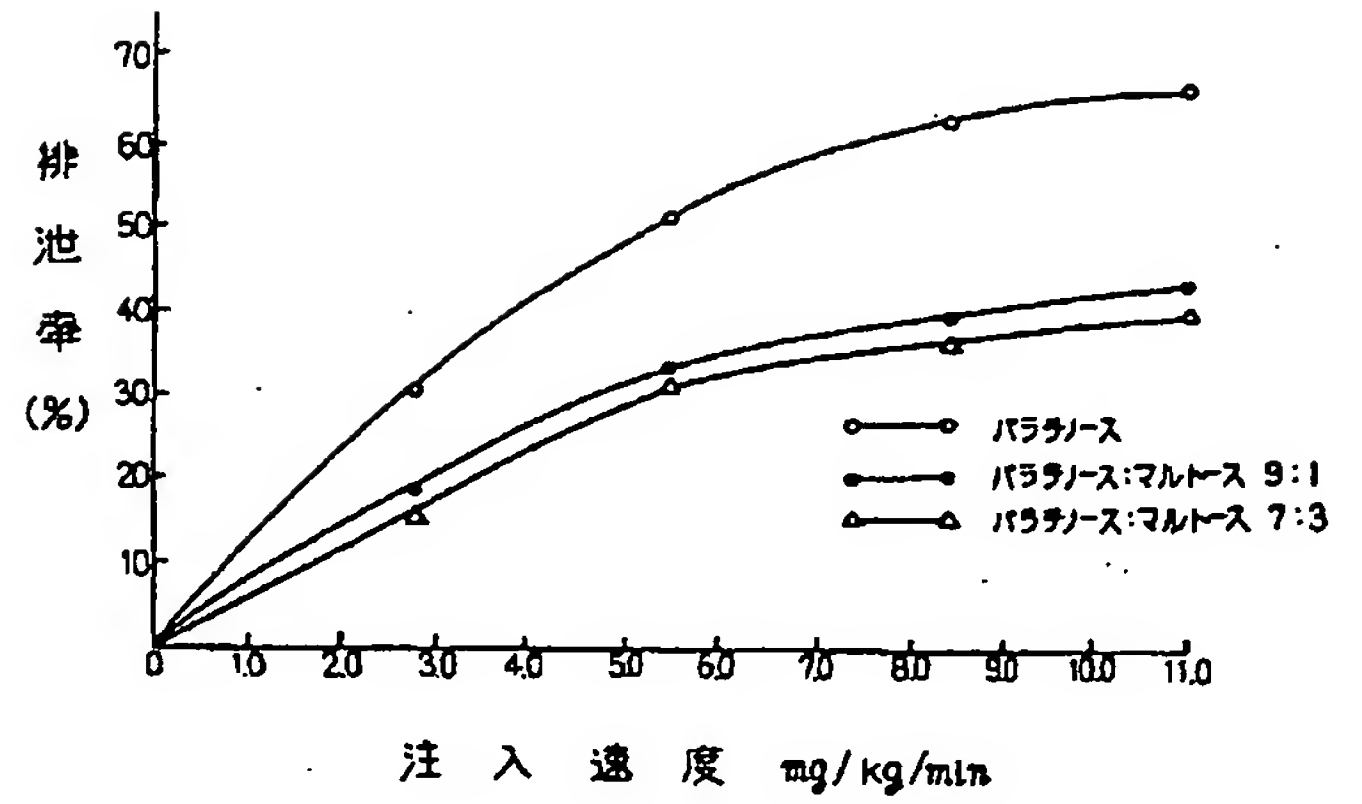
第1図



第2図



第3図



特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

昭和 60 年特許願第 188507 号 (特開 昭 62- 51616 号, 昭和 62 年 3 月 6 日 発行 公開特許公報 62- 517 号掲載) については特許法第 17 条の 2 の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 (2)

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A61K 31/70	ADD ADP	7252-4C
// C07C 31/18		
C07H 3/02		
3/04		
(A61K 31/70 31:045)		7330-4C

手 続 補 正 書

昭和 63 年 2 月 8 日

特許庁長官 小 川 邦 夫 殿

1. 事件の表示

昭和 60 年特許願第 188507 号

2. 発明の名称

糖 質 輸 液 剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目 4 番 1 号

名 称 テ ル モ 株 式 会 社 (外 1 名)

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町 3 丁目 2 番地 (相互第一ビル)
電話 (261) 2022

氏 名 (9173) 高 木 千 嘉 (外 2 名)

5. 補正命令の日付 (自発)

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

- 1) 第 6 頁下から第 3 行の「メングラ」を「メンブラ」と補正する。
- 2) 第 9 頁第 1 行の「20 ml」を「500 ml」と補正する。

以 上